

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.10.1.002>
УДК 617.723-006.8104-084-085.849.19-036.8

Цуканова И.В., Полякова С.И.
Институт глазных болезней и тканевой терапии имени В.П. Филатова Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, Украина

Tsukanova I., Polyakova S.
The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Прогноз локального результата лечения меланом хориоидеи стадии T1 малых размеров по разработанной методике диод-лазерной (810 нм) транспупиллярной термотерапии в зависимости от начальных параметров опухоли

Prognosis of the Local Control of Small Choroidal Melanoma of Stage T1 Treated the Developed Method of Diode-Laser (810 nm) Transpupillary Thermotherapy Depending on the Initial Parameters of the Tumor

Резюме

Введение. В лечении меланом хориоидеи (МХ) малых размеров наиболее современным и перспективным методом лечения является транспупиллярная термотерапия (ТТТ). При оценке эффективности ТТТ в лечении МХ наравне с высокой выживаемостью пациентов важным является получение положительного локального результата на глазном дне. Поэтому возможность прогнозирования в начале лечения ожидаемого локального результата является весьма актуальным.

Цель исследования. Определить возможности прогнозирования локального результата лечения МХ стадии T1 малых размеров по разработанной методике диод-лазерной (810 нм) ТТТ в зависимости от начальных параметров опухоли.

Материалы и методы. Изучена эффективность ТТТ у 88 пациентов с МХ стадии T1 малых размеров (выстояние до 3 мм и протяженность основания до 12 мм). Сроки наблюдения от 12 месяцев до 15 лет.

Разработанная методика состояла в том, что сеанс ТТТ проводился один раз в день, ежедневно, четыре дня подряд и при необходимости повторялся через 2,5–3 месяца (Патент Украины на полезную модель № 102890 № и 2015 04836; заявл. 18.05.2015; опубл. 25.11.2015).

Результат лечения оценивался по локальному контролю состояния МХ на глазном дне как положительный (полное или частичное рубцевание опухоли) и отрицательный (продолженный рост опухоли). Локальный контроль МХ на глазном дне выполнялся с помощью офтальмоскопии, ультразвукового сканирования, флуоресцентной ангиографии.

Для уменьшения разбега данных по параметрам МХ был использован кластерный анализ – автоматическая группировка пациентов одновременно по четырем параметрам начальных размеров опухоли (выстояние, минимальная и максимальная протяженность основания, площадь). Для прогнозирования локального результата был применен ROC-анализ, который проводился с использованием программы MedCalc 9 (Demo).

Результаты. В результате оценки эффективности лечения в зависимости от начальных параметров МХ были получены данные о том, что при проминенции МХ более 2,18 мм, протяженности основания МХ более 8,45 мм и площади МХ более 66,6 мм² возможно в 2,8 раза чаще ожидать отрицательный результат лечения.

Проведенный ROC-анализ позволил разработать диагностический тест прогнозирования ожидаемого локального результата лечения по значению проминенции МХ в стекловидное тело, определив оптимальную точку разделения, равную 1,0 мм, при которой достигаются наиболее высокие значения чувствительности (88,2%) и специфичности (82,4%) данного теста, при этом площадь под ROC-кривой равна 0,84, что является высоко достоверным ($p=0,0001$). ROC-анализ таких параметров МХ, как протяженность основания и площадь, не позволил разработать диагностические тесты по данным показателям из-за большого разброса данных.

Вывод. Создан диагностический тест прогнозирования ожидаемого локального результата ТТТ по разработанной методике при лечении МХ стадии T1 малых размеров (выстояние до 3 мм, протяженность основания до 12 мм) по значению проминенции МХ в стекловидное тело (чувствительность теста – 88,2%, специфичность – 82,4%, $p=0,0001$).

Ключевые слова: меланома хориоидеи, транспупиллярная диод-лазерная термотерапия.

Abstract

Introduction. In the treatment of small choroidal melanomas (MC) the most modern and promising method of treatment is transpupillary thermotherapy (TTT).

In assessing the effectiveness of treatment of MC by TTT, in addition to patient survival, it is important to obtain a positive local control on the fundus. Therefore, the ability to predict at the beginning of treatment the expected local result is very relevant.

The purpose of this study was to determine the possibility of predicting local control of treatment of small MC stage T1 according to the developed diode-laser (810 nm) TTT technique, depending on the initial parameters of the tumor.

Materials and methods. The effectiveness of TTT was studied in 88 patients with small MC stage T1 (sizes up to 3 mm and base length up to 12 mm). Duration of observation was from 12 months to 15 years.

The developed methodology consisted in the fact that the TTT was carried out once a day, every day, for four consecutive days and, if necessary, was repeated after 2.5–3 months [Useful model patent № 102890 of Ukraine №u 2015 04836; stated 18.05.2015; published 25.11.2015].

The treatment result was evaluated by local control of the MC on the fundus as positive (complete or partial scarring of the tumor) and negative (continued tumor growth). For local control of the tumor were used ophthalmoscopy, ultrasound scanning, and fluorescence angiography.

To reduce the run-up of data on the MC parameters, a cluster analysis-automatic grouping of patients simultaneously by four parameters of the initial tumor size was used (thickness, minimum and maximum base length, area). ROC analysis was used to predict a local result. ROC analysis was carried out using the MedCalc 9 (Demo) program.

Results. The data on the effectiveness of treatment of MC were obtained depending on the initial parameters of the tumor and it was found that the indices of MC greater than 2.18 mm, the length of the MC base more than 8.45 mm and the area of MC more than 66.6 mm² can be expected 2.8 times more often to expect a negative the result of treatment.

The ROC analysis allowed us to develop a diagnostic test for predicting the expected local treatment

result by the value of the MC prominence in the vitreous, determining the optimal separation point = 1.0 mm, at which the highest values of sensitivity (88.2%) and specificity (82.4%) of this test, with the area under the ROC-curve = 0.84, which is highly reliable ($p=0.0001$). ROC-analysis of such parameters of the MC as the length of the base and the area did not allow the development of diagnostic tests for these indicators due to the large spread of data.

Conclusion. A diagnostic test was developed for predicting the expected local TTT result according to the developed method in the treatment of small stage T1 MC (sizes up to 3 mm, base length up to 12 mm) according to the value of the MC prominence in the vitreous (test sensitivity 88.2%, specificity 82.4%, $p=0.0001$).

Keywords: choroidal melanoma, transpupillary diode-laser thermotherapy.

■ ВВЕДЕНИЕ

Основным направлением при меланоме хориоидеи является органосохраняющее лечение. В лечении меланом хориоидеи (МХ) малых размеров наиболее современным и перспективным методом лечения является транспупиллярная термотерапия (ТТТ) [2, 3, 6, 8–11, 14, 16, 17, 19, 20, 22, 23, 25, 26, 29, 30].

Повышение продолжительности жизни пациента с МХ после локального ее разрушения при органосохраняющем лечении известно уже давно. Так, 80–93% пациентов живут после лечения 5 лет [1, 5, 12, 13, 19], 72–79% – более 10 лет [14, 19, 22], 72% – более 15 лет [14]. При оценке эффективности ТТТ в лечении МХ наравне с высокой выживаемостью пациентов важным является получение положительного локального результата на глазном дне. Поэтому возможность прогнозирования в начале лечения ожидаемого локального результата является весьма актуальной.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить возможности прогнозирования локального результата лечения меланом хориоидеи стадии T1 малых размеров по разработанной методике диод-лазерной (810 нм) транспупиллярной термотерапии в зависимости от начальных параметров опухоли.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучена эффективность ТТТ у 88 пациентов с МХ стадии T1 малых размеров (выстояние до 3 мм и протяженность основания до 12 мм). Женщин было 63 (71,6%), мужчин – 25 (28,4%). Средний возраст пациентов – 55,9 (12,8) года, минимальный возраст – 23, максимальный – 82 года. Правый глаз поражен в 46,6% (41 пациент), левый – в 53,4% случаев (47 пациентов). Срок наблюдения за пациентами от 12 до 180 месяцев.

ТТТ проводилась на офтальмокоагуляторе Iridis Quantel medical (Франция) с использованием трехзеркальной линзы Гольдмана, Мейнстера PRP (165, WF) в непрерывном режиме действия длиной волны 810 нм, с постепенным повышением мощности от 200 мВт до 1800 мВт, которая подбиралась индивидуально таким образом, чтобы после

окончания действия импульса не было видимых изменений или появлялось легкое дымчатое или облакоподобное побледнение на поверхности опухоли, а болевые ощущения при этом отсутствовали. Диаметр светового пятна колебался от 1,25 до 4 мм в зависимости от протяженности основания опухоли, ее локализации, близости функционально важных структур (макула и папилломакулярный пучок) и положения сосудов на поверхности опухоли. Количество аппликаций наносили черепицеобразно по всей поверхности опухоли. Начинали с периферии с захватом здоровых тканей на 1–2 мм и двигались к центру. Время воздействия было 60 секунд в непрерывном режиме. Разработанная методика состояла в том, что сеанс ТТТ проводился один раз в день ежедневно четыре дня подряд и при необходимости повторялся через 2,5–3 месяца [7]. Перед каждым сеансом ТТТ зрачок расширяли мидриатиками, проводилась местная анестезия трехразовыми инстилляциями 0,5%-го раствора алкаина в конъюнктивальную полость. После воздействия проводили инстилляции нестероидных противовоспалительных капель по одной капле пять раз в день в течение одной недели, инъекции кортикостероидов по 1,0 мл парабульбарно № 4, перорально назначали нестероидные противовоспалительные и мочегонные препараты (4 дня).

Результат лечения оценивался по локальному контролю состояния опухоли на глазном дне как положительный (полное или частичное рубцевание опухоли) и отрицательный (продолженный рост опухоли). Локальный контроль опухоли на глазном дне выполнялся при помощи офтальмоскопии, ультразвукового сканирования, флуоресцентной ангиографии.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Statistica 10 с расчетом средних величин (M) и стандартного квадратичного отклонения (SD), уровень значимости отличий ($p < 0,05$). Для уменьшения разброса данных по начальным параметрам опухоли и создания более однородных групп пациентов был применен кластерный анализ – автоматическая группировка пациентов одновременно по четырем параметрам: выстояние, минимальная и максимальная протяженность опухоли и ее площадь. Для прогнозирования локального результата был использован ROC-анализ, который проводился с использованием программы MedCalc 9 (Demo).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Было выделено два кластера (группы) пациентов. Первый кластер (группа 1) составили пациенты с большими опухолями, второй (группа 2) с меньшими опухолями (см. таблицу).

Как следует из данных табл. 1, в группе 1 МХ была по всем параметрам статистически значимо больше, чем в группе 2. Проминенция опухоли превышала таковую в группе 2 на 0,97 мм, минимальная протяженность (диаметр) основания опухоли была на 3,07 мм, а максимальная – на 3,28 мм больше, площадь опухоли – на 41,60 мм² больше, чем в группе 2 ($p = 0,000$).

Сравнение достигнутой эффективности лечения в зависимости от размера опухоли в кластерных группах пациентов с МХ стадии T1 малых размеров представлено на рис. 1.

Параметры опухоли (M (SD)) пациентов с меланомой хориоидеи стадии T1 малых размеров в зависимости от принадлежности к кластеру

Параметры опухоли	Группы (кластер) пациентов		p
	Группа 1 (n=60)	Группа 2 (n=28)	
Выстояние (мм)	2,18 (0,54)	1,21 (0,40)	0,00000
Минимальный диаметр основания (мм)	7,70 (1,33)	4,63 (1,03)	0,00000
Максимальный диаметр основания (мм)	8,45 (1,53)	5,17 (1,18)	0,00000
Площадь (мм ²)	66,59 (22,18)	24,99 (9,92)	0,00000

Примечания: n – количество пациентов, p – уровень значимости различий.

Из приведенных на рис. 1 данных, видно, что положительный результат лечения МХ стадии T1 малых размеров в обеих группах пациентов как с большими, так и с меньшими параметрами опухоли выше, чем отрицательный. Вместе с тем отрицательный результат в 2,8 раза чаще наблюдался при больших опухолях, чем при меньших (10,0% против 3,6% соответственно).

Учитывая этот факт, мы решили провести ROC-анализ, чтобы оценить возможность использования значений начальных параметров опухоли для прогнозирования ожидаемого локального результата лечения в качестве диагностического теста.

На рис. 2 представлены средние значения и разброс данных начальных параметров проминенции МХ в стекловидное тело в трех группах пациентов в зависимости от полученного локального результата, из данных которого видно, что в группе 3, где был получен отрицательный результат лечения, выстояние опухоли было выше 2 мм.

Высокий уровень различий в значениях начального выстояния МХ в стекловидное тело при различном локальном результате лечения при проведении ROC-анализа позволил разработать диагностический тест прогнозирования локального результата ТТТ по разработанной

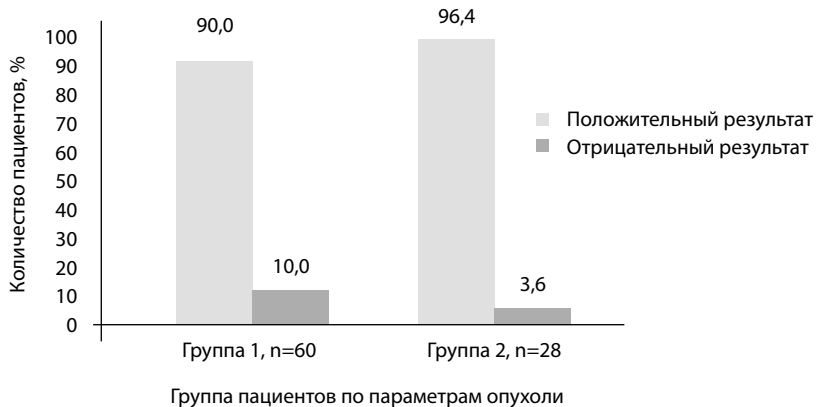


Рис. 1. Результат лечения меланом хориоидеи стадии T1 малых размеров в зависимости от параметров опухоли

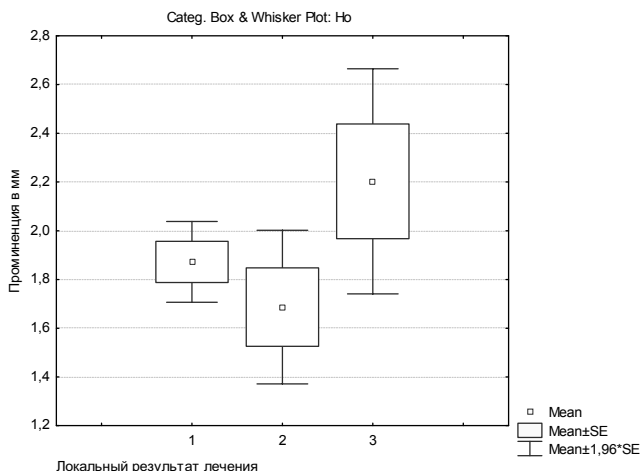


Рис. 2. Средние значения и разброс данных проминенции меланомы хориоидеи в стекловидное тело в зависимости от локального результата лечения после транспупиллярной термотерапии по разработанной методике (1 – полное рубцевание, 2 – частичное рубцевание, 3 – продолженный рост)

методике в зависимости от начального выстояния МХ в стекловидное тело, определив оптимальную точку разделения, равную 2,0 мм, при которой достигаются наиболее высокие значения чувствительности и специфичности. Соотношение чувствительности (88,2%) и специфичности (82,4%) данного диагностического теста характеризуется площадью под ROC-кривой, которая составляет 0,84 (рис. 3), что является высоко достоверным ($p=0,0001$).

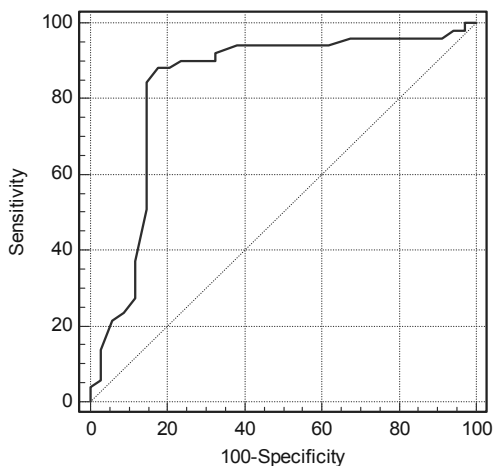


Рис. 3. ROC-кривая, характеризующая соотношение чувствительности (sensitivity) по оси «у» и специфичности (specificity) по оси «х» диагностического теста прогнозирования локального результата ТТТ по разработанной методике в зависимости от начального выстояния МХ в стекловидное тело

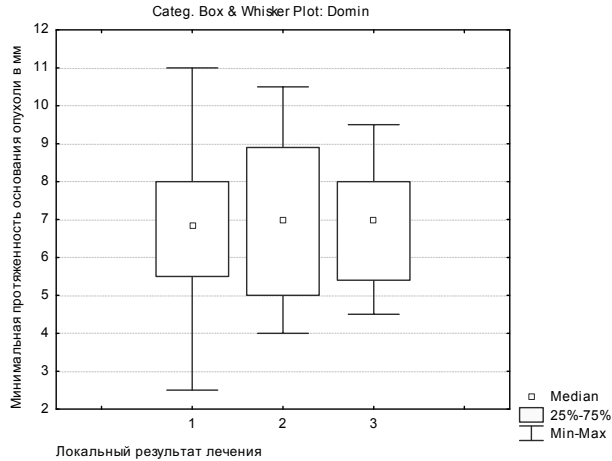


Рис. 4. Средние значения и разброс данных минимальной протяженности основания опухоли в зависимости от локального результата лечения после транспупиллярной термотерапии по разработанной методике (1 – полное рубцевание, 2 – частичное рубцевание, 3 – продолженный рост)

Аналогичный анализ был проведен и в отношении начальных параметров минимального и максимального значений протяженности основания опухоли и ее площади. Средние значения и разброс данных этих параметров опухоли представлены на рис. 4–6.

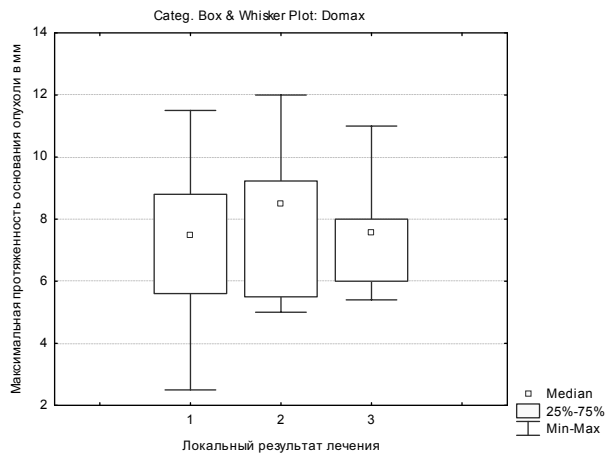


Рис. 5. Средние значения и разброс данных максимальной протяженности основания опухоли в зависимости от локального результата лечения после транспупиллярной термотерапии по разработанной методике (1 – полное рубцевание, 2 – частичное рубцевание, 3 – продолженный рост)

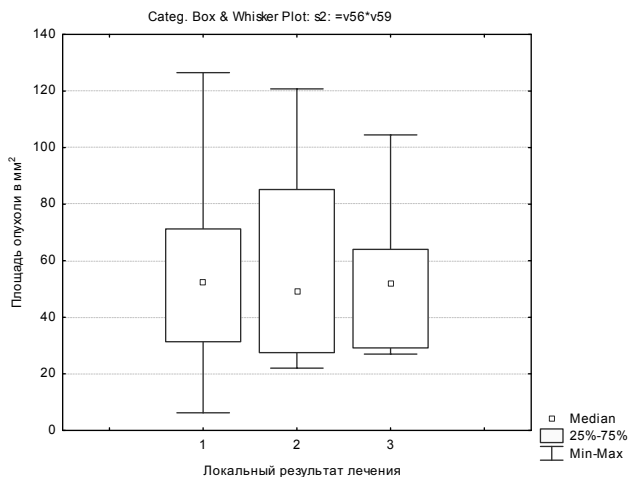


Рис. 6. Средние значения и разброс данных площади меланомы хориоидеи в зависимости от локального результата лечения после транспупиллярной термотерапии по разработанной методике (1 – полное рубцевание, 2 – частичное рубцевание, 3 – продолженный рост)

Однако большой разброс данных не позволил при проведении ROC-анализа разработать диагностические тесты по этим параметрам МХ для прогнозирования локального результата лечения по разработанной методике ТТТ.

Таким образом, в результате проведенного ROC-анализа нам удалось разработать диагностический тест прогнозирования ожидаемого локального результата лечения по значению проминенции МХ в стекловидное тело. Тест необходим для выбора наиболее правильной тактики лечения пациентов с МХ стадии T1 малых размеров.

По данным литературы, существует набор факторов риска по клиническим признакам меланомы, которые являются прогностическими относительно роста и усиления злокачественности опухоли, возможности развития метастатического процесса [4, 12, 14–17, 24, 25, 27, 28, 31]. К ним относятся:

- высота опухоли более 2 мм;
- наличие субретинальной жидкости над опухолью;
- наличие оранжевого пигмента (липофусцина) на поверхности опухоли;
- юкстапапиллярное расположение опухоли;
- симптомы нарушения зрения: фотопсии, плавающие точки, затуманивание;
- увеличение дистрофических процессов в сетчатке над опухолью.

Отсутствие у пациента всех вышеперечисленных факторов риска в 3% случаев сопряжено с вероятностью роста опухоли в течение пяти ближайших лет. Наличие хотя бы одного из этих факторов повышает вероятность роста опухоли до 38%, при наличии же двух и более факторов эта вероятность возрастает до 50% [14, 24].

Полученные нами данные совпадают с мнением некоторых авторов о том, что высота опухоли более 2 мм может быть отнесена к факторам риска роста и усиления злокачественности опухоли. Поэтому при проведении ТТТ при МХ стадии Т1 малых размеров (выстояние до 3 мм и протяженность основания опухоли до 12 мм) пациентам с проминентной опухолью более 2 мм следует уделять больше внимания в динамике наблюдения.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан диагностический тест прогнозирования ожидаемого локального результата транспупиллярной термотерапии по разработанной методике при лечении меланом хориоидеи стадии Т1 малых размеров (выстояние до 3 мм, протяженность основания до 12 мм) по значению проминенции меланомы хориоидеи в стекловидное тело (чувствительность теста – 88,2%, специфичность – 82,4%, $p=0,0001$).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Brovkina A. (1993) Ob effektivnosti brahiterapii pri uveal'nyh melanomah [On the effectiveness of brachytherapy for uveal melanomas]. *Oftal'mologicheskij zhurnal*, no 1, pp. 1–4.
2. Bulgakova E. (2005) *Lechenie malyh melanom horioidеi metodom transpupillyarnoj diod-lazernoj termoterapii* [Treatment of small choroidal melanomas with transpupillary diode-laser thermotherapy] (PhD Thesis). M., 26 p. (in Russian)
3. Linnik L., Magaramov D., Yarovoj A. (2003) *Vozmozhnosti transpupillyarnoj diod-lazernoj termoterapii kak organo- i funktsional'no-sohrannogo metoda lecheniya uveal'nyh melanom malyh razmerov* [Possibilities of transpupillary diode-laser thermotherapy as an organ and functionally safe method for the treatment of small size uveal melanomas]. *Tezisy dokladov yubilejnogo simpoziuma «Aktual'nye problemy oftal'mologii» GU NII Glaznyh boleznej RAMN*. Moskva, pp. 86–87.
4. Grishina E. (1992) *Horioidal'nye nevusy: osobennosti techeniya i veroyatnost' ozlokachestvleniya* [Choroidal nevi: the course features and the probability of malignization] (PhD Thesis). M., 29 p. (in Russian)
5. Kulakov Ya. (1990) *Primenenie impul'sno-periodicheskogo lazernogo izlucheniya v oftal'moonkologii* [The use of the repetitively-pulsed laser radiation in ocular oncology]. *Tez.Dokl.VI Vsesoyuzn. Konf. «Optika lazerov»*. L., pp. 390–391.
6. Linnik L. (2002) *Lazernaya transpupillyarnaya termoterapiya melanom horioidеi* [Choroidal melanoma laser transpupillary thermotherapy]. *Oftal'mohirurgiya*, no 3, pp. 45–50.
7. Pasechnikova N., Naumenko V., Polyakova S., Cukanova I. (2015) *Patent Ukraїni na korisnu model' №102890 «Sposib likuvannya hvorih na melanomu horioidеi stadii T1»* [Useful model patent № 102890 of Ukraine "Treatment modality of patients with stage T1 choroidal melanoma"]. *Zayavitel' i patentovlasnik DU «Institut ochnih hvorob i tkaninnoi terapii im.V.P. Filatova NAMN Ukraїni»*. №u 2015 04836; zayavl. 18.05.2015; opubl.25.11.2015, *Byul. № 22*, p. 3.
8. Yarovoj A., Linnik L., Magaramov D. (2004) *Transpupillyarnaya diod-lazernaya termoterapiya: vozmozhnosti v lechenii malyh melanom horioidеi* [Transpupillary diode-laser thermotherapy: possibilities of the small choroidal melanomas treatment]. *Klin. Oftal'mologiya*, no 2, pp. 77–81.
9. Linnik L., Magaramov D., Yarovoj A. (2003) *Trekhletnij opyt ispol'zovaniya transpupillyarnoj diod-lazernoj termoterapii kak samostoyatel'nogo metoda lecheniya uveal'nyh melanom* [Three year of experience using transpupillary diode-laser thermotherapy as an independent treatment mode of uveal melanomas]. *Oftal'mohirurgiya*, no 4, pp. 17–24.
10. Yarovoj A. (2004) *Malye melanomy horioidеi: osobennosti kliniki i vybora metoda lecheniya* [Small choroidal melanomas: clinical features and the therapeutic decision]. *Novoe v oftal'mologii*, no 2, pp. 28–37.
11. Aaberg T.M.Jr. (2008) *Long term results of primary transpupillary thermal therapy for the treatment of choroidal malignant melanoma*. *Br.J.Ophthalmol.*, vol. 22, pp. 741–746.
12. Augsburger J. (1993) *Planned combined 1-125 plaque irradiation and indirect ophthalmoscope lasertherapy for choroidal malignant melanoma*. *Ophthalmic.Sugary*, vol. 24, no 2, pp. 76–84.
13. Char D. (1996) *Long term visual outcome of radiated uveal melanomas in eyes eligible for randomization to enucleation versus brachytherapy*. *Br.J.Ophthalmol.*, vol. 80, no 2, pp. 117–124.
14. Shields C.L., Cater J., Shields J.A. (2000) *Combination of clinical factors predictive of growth of small choroidal melanocytic lesions*. *Arch. Ophthalmol.*, vol. 118, pp. 360–364.
15. De Potter P. (2001) *Transpupillary thermotherapy in the treatment of choroidal melanoma*. *J.Fr. Ophthalmol.*, vol. 24, no 9, pp. 937–943.
16. De Potter P. (2002) *Choroidal melanoma: current therapeutic approaches*. *J.Fr.Ophthalmol.*, vol. 25, no 2, pp. 203–211.
17. Duquesne N. (2002) *Choroidal nevi associated with serous macular detachment*. *J.Fr.Ophthalmol.*, vol. 25, no 4, pp. 393–398.
18. Castro J.R., Char D., Petti P.L. (1997) *15 years experience with helium ion radiotherapy for uveal melanoma*. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.*, vol. 39, no 5, pp. 989–996.

Прогноз локального результата лечения меланом хориоидеи стадии T1 малых размеров по разработанной методике диод-лазерной (810 нм) транспупиллярной термотерапии в зависимости от начальных параметров опухоли

19. Forte R. (2008) Transpupillary thermotherapy of choroidal melanomas. *J.Fr.Ophthalmol.*, vol. 31, no 3, pp. 279–281.
20. Godfrey D.G. (1999) Transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma. *Am.J.Ophthalmol.*, vol. 128, no 1, pp. 88–93.
21. Li W., Kathleen M., Egan K. (2000) Metastatic melanoma death rates by anatomic site after proton beam irradiation for uveal melanoma. *Arch. Ophthalmol.*, vol. 118, no 8, pp. 1066–1070.
22. Pan Y. (2007) Primary Transpupillary Thermotherapy for Small Choroidal Melanomas. *Br.J.Ophthalmol.*, no 2, pp. 747–750.
23. Chojniak M., Chojniak R., Nishimoto I. (2011) Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.*, vol. 249(12), pp. 1859–65. doi: 10.1007/s00417-011-1733-6.
24. Shields C.L., Shields J.A., Peres N. (2002) Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases: outcomes and limitations. *Ophthalmology*, vol. 109, no 2, pp. 225–234.
25. Mashayekhi A., Shields C., Rishi P. (2015) Primary transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma in 391 cases: importance of risk factors in tumor control. *Ophthalmology*, vol. 122(3), pp. 600–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.09.29.
26. Primavera V. (2001) *Transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma: results in 25 patients*. X International congress of ocular oncology: Final programme and abstract book. Amsterdam, the Netherlands, 292 p.
27. Desjardings L., Lumbroso L., Levy C. (2001) Risk factors for the degeneration of the choroid naevi: a retrospective study of 135 cases. *J.Fr. Ophthalmol.*, vol. 24, no 6, pp. 610–616.
28. Shields C.L., Shields J.A., Kiratli H. (1995) Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions. *Ophthalmology*, vol. 102, no 9, pp. 1351–361.
29. Robertson D.M. (1999) Transpupillary thermotherapy as primary treatment for small choroidal melanomas. *Arch. Ophthalmol.*, vol. 117, pp. 1512–1519.
30. Turcotte S. (2014) Primary transpupillary thermotherapy for choroidal indeterminate melanocytic lesions. *Can.J.Ophthalmol.*, vol. 49(5), pp. 464–7. doi: 10.1016/j.jcjo.2014.07.11.
31. Char D.H., Kroll S., Castro J. (1997) *10-years follow-up after uveal melanoma helium ion radiation*. *International Symposium on Ocular Tumors: Abstracts*. Jerusalem, 34 p.

Поступила/Received: 17.10.2019

Контакты/Contacts: inna.sister@gmail.com